

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局
特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類6 A61K 9/28, 9/16, 31/455, 47/12	A1	(11) 国際公開番号 WO99/59552 (43) 国際公開日 1999年11月25日(25.11.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP99/02499 (22) 国際出願日 1999年5月14日(14.05.99) (30) 優先権データ 特願平10/133219 1998年5月15日(15.05.98) JP (71) 出願人（米国を除くすべての指定国について） 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo, (JP) (72) 発明者；および (75) 発明者／出願人（米国についてのみ） 前田裕之(Maeda, Hiroyuki)[JP/JP] 〒171-8545 東京都豊島区高田3丁目41番8号 中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP) 小川 裕(Ogawa, Yutaka)[JP/JP] 飯田義光(Iida, Yoshimitsu)[JP/JP] 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 中外製薬株式会社内 Tokyo, (JP) (74) 代理人 弁理士 社本一夫, 外(SHAMOTO, Ichio et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), ヨーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書		

(54)Title: REGULATED RELEASE PREPARATIONS

(54)発明の名称 放出制御製剤

(57) Abstract

Regulated release preparations having a part constructed by coating a core which is prepared to allow the rapid or sustained release of one or more drugs to be released and a drug-release layer with a release-regulatory layer prepared by adding pharmaceutically acceptable additives to one or more bases selected from among fumaric acid, DL-tryptophan and L-tyrosine and substantially being free from any drug to be released.

(57)要約

フマル酸、DL-トリプトファン、L-チロシンの中より選ばれる1種または2種以上の基剤に医薬品製造上許容される添加剤を加えることにより製造された、放出制御の対象となる薬物を実質的に含有しない放出制御層を用いて、放出制御の対象となる1種または2種以上の薬物が速やかにあるいは徐放的に放出されるよう調製された内核部分および薬物放出層を被覆することによって構成される部分を有する放出制御製剤。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

A E アラブ首長国連邦	D M ドミニカ	K Z カザフスタン	R U ロシア
A L アルバニア	E E エストニア	L C セントルシア	S D スーダン
A M アルメニア	E S スペイン	L I リヒテンシュタイン	S E スウェーデン
A T オーストリア	F I フィンランド	L K スリ・ランカ	S G シンガポール
A U オーストラリア	F R フランス	L R リベリア	S I スロヴェニア
A Z アゼルバイジャン	G A ガボン	L S レソト	S K スロヴァキア
B A ボズニア・ヘルツェゴビナ	G B 英国	L T リトアニア	S L シエラ・レオネ
B B ベルバドス	G D グレナダ	L U ルクセンブルグ	S N セネガル
B E ベルギー	G E グルジア	L V ラトヴィア	S Z スウェーデン
B F ブルギナ・ファソ	G H ガーナ	M A モロッコ	T D チャード
B G ブルガリア	G M ガンビア	M C モナコ	T G トーゴ
B J ベナン	G N ギニア	M D モルドバ	T J タジキスタン
B R ブラジル	G W ギニア・ビサオ	M G マダガスカル	T Z タンザニア
B Y ベラルーシ	G R ギリシャ	M K マケドニア旧ユーゴスラヴィア	T M トルクメニスタン
C A カナダ	H R クロアチア	共和国	T R トルコ
C F 中央アフリカ	H U ハンガリー	M L マリ	T T トリニダッド・トバゴ
C G コンゴ	I D インドネシア	M N モンゴル	U A ウクライナ
C H スイス	I E アイルランド	M R モーリタニア	U G ウガンダ
C I コートジボアール	I L イスラエル	M W マラウイ	U S 米国
C M カメルーン	I N インド	M X メキシコ	U Z ウズベキスタン
C N 中国	I S アイスランド	N E ニジェール	V N ヴィエトナム
C R コスタ・リカ	I T イタリア	N L オランダ	Y U ユーゴースラビア
C U キューバ	J P 日本	N O ノールウェー	Z A 南アフリカ共和国
C Y キプロス	K E ケニア	N Z ニュー・ジーランド	Z W ジンバブエ
C Z チェコ	K G キルギスタン	P L ポーランド	
D E ドイツ	K P 北朝鮮	P T ポルトガル	
D K デンマーク	K R 韓国	R O ルーマニア	

明細書

放出制御製剤

技術分野

5 本発明は複数回放出型製剤およびその製造方法に関するものである。詳しくは、放出制御層で内核部分を被覆することにより、一定の放出遅延時間後に内核中の薬物を速やかに放出する機構を有する製剤に関するものであり、更には、放出制御層の外側に速やかに薬物を放出する部分を加えることにより、一度の服用で間隔をおいて複数回の薬物放出が可能となる製剤に関するものである。更に加えて、
10 本発明は、複数の薬剤を内核部分および单一または複数の薬剤放出層に分けて含有させることにより、違った成分を時間差をもって放出させる製剤に関するものである。

背景技術

15 経口放出制御製剤は、服用回数の低減により患者の負担を軽減し、低コンプライアンスを改善するという利点を有している。このような経口放出制御製剤の技術としては、薬物放出を持続的に行って血中濃度を維持する方法、いわゆる持続性製剤が広く知られている（テオフィリン持続性製剤テオドールや塩酸プロプラノロール徐放性製剤）。しかし、このような持続性製剤では、薬物の血中濃度が
20 常に維持されるため、一部の薬物においては耐性を生じやすく、また、肝臓での初回通過効果を受けやすい薬物では、速やかに薬物を放出する製剤で服用した場合と比較して、バイオアベイラビリティが低下する等の問題点がある。このような薬物に関しては、一度の服用で複数回放出させる製剤が有用である。また、2種類の薬物を投与タイミングを変えて作用させたい場合、例えば、ある薬物の治療効果が別の薬物による前処置や後処置によって改善できる場合には、一度の服用で異なる薬物を時間間隔をおいて複数回放出できる放出制御製剤が有用である。

服用回数の低減を目的に薬物を複数回放出させる製剤技術としては、本発明者らの知る限りでは、放出制御基剤としてマトリックスを形成する水溶性高分子物質あるいはワックス類を用い、水によって膨潤する崩壊剤を含有する内核を被覆

する技術が知られている（例えば、特開昭62-246512、特開平4-273816、等）。しかしながら、水溶性高分子基剤を用いた場合には、高分子基剤中に含有される水分に対して不安定な薬物には適用が困難である。また、ワックス類を用いる場合には、高温下におけるマトリックスの安定性が乏しく、保存により放出特性が変化する可能性がある。また、ワックス類と薬物との反応性や、ワックス類と相溶性のある薬物への適用には限界があるという問題が生じる。このように、対象薬物の制限が少なく、かつ保存中に放出特性が変化しない複数回放出型製剤は未だ得られていない。

10 発明の開示

本発明の課題は、上記従来技術の問題点を鑑み、水分含量の制御が容易であり、ワックス類を放出制御基剤に用いようと複数回放出が可能となるような放出制御基剤を選定し、かつ、複数回放出の時間間隔（以下ラグタイムという）を正確に制御できるとともに、消化管内環境の影響を受けにくい製剤およびその製造技術を提供することにある。

本発明者らは、上述の問題点を解決するため銳意検討を重ねた結果、生理的条件下における溶解速度が遅い低分子物質であるフマル酸、DL-トリプトファン、L-チロシンの中より選ばれる1種または2種以上を放出制御層の基剤として含有させると、水分含量の制御が容易で、かつ放出制御基剤としてワックス類を配合しなくても所望のラグタイムを持った放出制御が可能であることを見いだし、本発明を完成させるに至った。

本発明は放出制御の対象となる1種または2種以上の薬物を含む内核部分、フマル酸、DL-トリプトファン、L-チロシンの中より選ばれる1種または2種以上の基剤に医薬品製造上許容される添加剤を加えることにより製造された、放出制御の対象となる薬物を実質的に含有しない被覆層である放出制御層、および放出制御の対象となる1種または2種以上の薬物を含有する薬物放出層を構成要素とする放出制御製剤であって、下記の条件を満足することを特徴とする放出制御製剤を提供する。

(1) 内核部分は放出制御製剤の最内部に位置する。

(2) 放出制御製剤は少なくとも内核部分を被覆する1層の放出制御層を有し、さらに1層以上の放出制御層および／または1層以上の薬物放出層を有していてもよい。

(3) 放出制御製剤が放出制御層および薬物放出層を含む場合、これらは交互に
5 被覆された構成である。

(4) 最外層は放出制御層または薬物放出層のいずれであってもよい。

(5) 最外層が薬物放出層である場合、すぐその下の放出制御層の表面のすべて
を被覆してあるいはその一部を被覆してもよい。

(6) 放出制御製剤の内核部分および薬物放出層に含まれる薬物の種類は各々独
10 立的に選択される。

(7) 内核部分および各薬物放出層は、含有されている薬物が即時放出されるよ
うに調製されても徐放性を有するように調製されてもよい。

(8) 放出制御製剤の内核部分および薬物放出層に2種以上の薬物が含まれる場
合、当該内核部分および单一の薬物放出層は1種の薬物のみを含む複数の層から
15 構成されていてもよい。

即ち、本発明に従えば、フマル酸、DL-トリプトファン、L-チロシンの中
より選ばれる1種または2種以上の基剤に医薬品製造上許容される添加剤を加え
ることにより製造された、放出制御の対象となる薬物を実質的に含有しない放出
制御層を用いて、放出制御の対象となる1種または2種以上の薬物が速やかにあ
るいは徐放的に放出されるよう調製された内核部分を被覆することによって構成
20 される部分を有する放出制御製剤が提供される。

また、本発明は下記A～Eの工程、

A. 放出制御の対象となる1種または2種以上の薬物を含む内核部分を成形し、
これに、フマル酸、DL-トリプトファン、L-チロシンの中より選ばれる1種
25 または2種以上の基剤に医薬品製造上許容される添加剤を含み、放出制御の対象
となる薬物を実質的に含有しない成分を被覆させることにより放出制御層を形成
し、二重構造の成形体を得る工程、

B. 上記A工程で得られた二重構造の成形体に放出制御の対象となる1種または2種以上の薬物を含有する成分を被覆させるかあるいは積層させることにより

薬物放出層を形成させる工程、

C. 上記B工程で得られた成形体にフマル酸、DL-トリプトファン、L-チロシンの中より選ばれる1種または2種以上の基剤に医薬品製造上許容される添加剤を含み、放出制御の対象となる薬物を実質的に含有しない成分を被覆することにより放出制御層を形成させる工程、

D. 上記C工程で得られた成形体に放出制御の対象となる1種または2種以上の薬物を含有する成分を被覆させるかあるいは積層させることにより薬物放出層を形成させる工程、

E. 上記C工程の放出制御層を形成させる工程および上記D工程の薬物放出層を形成させる工程を少なくとも1回以上繰り返して目的とする放出制御製剤を得る工程、

のうち少なくともA工程を含み、必要に応じてB工程、B工程およびC工程、B工程～D工程、またはB工程～E工程をさらに含む放出制御製剤の製造方法であって、得られた放出制御製剤が上記(1)～(8)の条件を満足することを特徴とする放出制御製剤の製造方法を提供する。

図面の簡単な説明

図1は、放出制御対象薬物を含む内核部分と放出制御層からなる本発明の放出制御製剤の一例を示す模式図である。

図2は、本発明の放出制御製剤の一例であり、第1次放出成分（薬物放出層）を放出制御層の外郭に被覆してなる錠剤の模式図である。

図3は、本発明の放出制御製剤の一例であり、第1次放出成分（薬物放出層）を放出制御層の上部に積層（放出制御層の表面の一部にのみ被覆）することによってなる錠剤の模式図である。

図4は、本発明の放出制御製剤の一例であり、図2の錠剤を内核部とし、放出制御層の外郭に第1次放出成分（薬物放出層）を被覆し、3回の放出を可能とした錠剤の模式図である。

図5は、本発明の放出制御製剤の一例であり、図2の錠剤を内核部とし、放出制御層の上部に第1次放出成分を積層（放出制御層の表面の一部にのみ被覆）し、

3回の放出を可能とした錠剤の模式図である。

図6は、実施例2の放出試験結果を示すグラフである。

図7は、実施例3の放出試験結果を示すグラフである。

図8は、実施例4の放出試験結果を示すグラフである。

5 図9は、実施例6の吸収ラグタイム測定実験結果を示すグラフである。

図10は、実施例6の放出ラグタイムと吸収ラグタイムの相関を示した図である。

発明を実施するための最良の形態

10 本発明の放出制御製剤は上記（1）～（8）の条件を満たす製剤であればいかなる構成であってもよい。

本発明の放出制御製剤は少なくとも2つの構成部分からなるユニットを含む。即ち、放出制御の対象となる1種または2種以上の薬物が速やかにあるいは徐放的（持続的）に放出されるよう調製された「内核部分（放出制御対象薬物を含む放出制御製剤の最内部に位置する部分）」および放出制御の対象となる薬物を実質的に含有せず、内核部分を被覆して内核からの薬物放出のラグタイムを制御する「放出制御層」とからなる（図1）。

20 本発明の複数回放出型製剤は少なくとも3つの構成部分からなる。即ち、放出制御の対象となる薬物を含有し、所定のラグタイムの後に薬物を放出する「内核部分（放出制御製剤の最内部に位置する第2次放出部）」、放出制御の対象となる薬物を実質的に含有せず、内核部分を被覆して内核からの薬物放出のラグタイムを制御する「放出制御層」、放出制御の対象となる薬物と同一および／または異なる薬物を含有し、放出制御層のすべてを被覆するか、あるいは放出制御層の外側に積層し（即ち、放出制御層の外側の一部に被覆し）、服用後速やかにあるいは持続的（徐放的）に薬物を放出する「薬物放出層（第1次放出部）」とからなる（図2、3）。図2、3の製剤を服用した場合、まず薬物放出層（第1次放出部）から薬物が放出され、続いて所定のラグタイムの後に内核部分（第2次放出部）から薬物が放出されるため、1回の服用で2回の薬物放出が可能となる。

更に本発明には、図2の構成成分の外側を、放出制御の対象となる薬物を実質

的に含有しない第2の放出制御層で被覆し、これに第2の放出制御層の外側をすべて薬物放出層で被覆させるか、あるいは薬物放出層を積層させた（即ち、第2の放出制御層の外側の一部に薬物放出層を被覆させた）、5つの構成成分からなる製剤も含まれる（図4、5）。図4、5の製剤を服用した場合、まず最外層の5薬物放出層（第1次放出部）から薬物が放出され、続いて所定のラグタイムの後に第2番目の薬物放出層（第2次放出部）から、更に第2次放出から所定のラグタイムの後に内核部分（第3次放出部）から薬物が放出され、1回の服用で3回の薬物放出が可能となる。なお、上記においては2つの構成成分からなる放出制御製剤、3つの構成成分からなる放出制御製剤および5つの構成成分からなる放10出制御製剤を例示したが、本発明の放出制御製剤において放出制御層および薬物制御層の数に制限はない。また、最外層は薬物放出層および放出制御層のいずれであってもよい。

内核部分および薬物放出層は即時放出性としても徐放性としてもよく、製剤の使用目的に応じて適宜選択することができる。本発明の放出制御製剤が薬物放出15層を有する場合、内核部分と薬物放出層に含まれる薬剤の種類は同一種類であつても複数の種類であってもよい。例えば、図4に示された5つの構成成分からなる製剤の場合、次のような組み合わせを例示することができる。

- 組み合わせ1：第1次放出部→A、第2次放出部→A、第3次放出部→A
組み合わせ2：第1次放出部→A、第2次放出部→B、第3次放出部→C
組み合わせ3：第1次放出部→A、第2次放出部→B、第3次放出部→A
組み合わせ4：第1次放出部→AおよびB、第2次放出部→AおよびB、第3次放出部→AおよびB
組み合わせ5：第1次放出部→AおよびB、第2次放出部→A、第3次放出部→AおよびB
組み合わせ6：第1次放出部→AおよびB、第2次放出部→A、第3次放出部→AおよびC

上記において、第1次放出部は最外層の薬物放出層、第2次放出部は第2番目の薬物放出層、第3次放出部は内核部分を意味する。また、A、B、Cはそれぞれ異なった薬物を表す。

前記組み合わせ 1 および 4 の例においては、各放出部分から放出される薬物が同一種類であり、このような製剤は同一成分を複数回放出する製剤（いわゆるパルス型の製剤）である。パルス型製剤にすることにより次のような極めて顕著な利点が得られる。すなわち、ニコランジル、ニフェジピン、塩酸プロプロラノロール等の薬物を用いてパルス型製剤を製造することにより、ノンコンプライアンスによる症状悪化の低減、従来の徐放性製剤が有する副作用（頭痛、悪寒）の低減等の効果が得られる。また、塩酸メトクロラミド等の薬物を用いてパルス型製剤を製造することにより、投与回数減による QOL (quality of life) の改善等の効果が得られる。さらに、塩酸プロカテロール等の薬物を用いてパルス型製剤を製造することにより、気管支喘息などの明け方の発作を抑制することによる QOL の改善等の効果が得られる。

また、前記組み合わせ 2、3、5 および 6 のように、各放出部分から放出される薬物が異なる場合は、違った成分を任意の時間間隔で放出することが可能になる。特に、組み合わせ 5 のメリットは、1 日 3 回服用の A と 1 日 2 回服用の B の併用治療を、1 日 1 回服用にすることができる点にあり、組み合わせ 6 のメリットは、1 日 3 回服用の A と 1 日 1 回服用の B および C の併用治療を、1 日 1 回服用にすることができる点にある。このように、異なる薬物を組み合わせることのメリットとしては、服用間隔が異なる併用薬の飲み忘れや、飲み間違いによる効果の減退や副作用の発現の防止が期待できる。

本発明において、内核部分からの薬物放出のラグタイムは放出制御層の崩壊時間により制御されるが、服用後所定の時間（通常数時間～10 数時間）で崩壊させるには、放出制御層の基剤として生理的条件における溶解速度が遅い低分子物質を用いる必要がある。このような低分子物質としては、フマル酸、DL-トリプトファン、L-チロシン等が挙げられ、これらの 1 種または 2 種以上を基剤として用いることができる。これらの放出制御層中の配合量は通常 60～99%、好ましくは 75～98%、より好ましくは 90～95% である。60% 未満では放出制御層が服用後速やかに崩壊するため、所望のラグタイムが得られない。また、99% を越えると成形性の不良により、製した錠剤毎のラグタイムがばらつく等の問題を生じる。

本発明の複数回放出型製剤を製造するには、内核部分を成形し、これを放出制御層の成分とともに、例えば、有核打錠機を用いて打錠し、内核部分を放出制御層で被覆させた二重構造の成形体を得る（図1）。この二重構造の成形体に、即時放出部の成分を、例えば、コーティング機を用いて被覆させるか（図2）、あるいは打錠機を用いて加圧し積層させて（図3）、2回放出型の製剤を製造することができる。更にこの方法を応用して、図2の成形体を第2の放出制御層の成分とともに、例えば、有核打錠機を用いて打錠して三重構造の成形体とし、これに即時放出部の成分を、例えば、コーティング機を用いて被覆させるか（図4）、あるいは打錠機を用いて加圧し積層させて（図5）、3回放出型の製剤を製造することができる。従って、本発明の複数回放出型製剤を製造するための最大のポイントは、図1で示した二重構造の成形体を製造する点にある。以下に、二重構造の成形体の製造方法について更に詳細に述べる。なお、放出制御層に用いる基剤としてはフマル酸を例に説明する。

まず、放出制御の対象薬物を含有する内核部分を製造する。内核部分はそれが含有する薬物の放出が治療上望ましい状態あるいは速度でなされるよう製造することができる。内核部分の大きさや形態には特に制限はないが、放出制御層で被覆するため、服用性の面からはなるべく小型にすることが望ましい。内核部分の形態としては、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等が挙げられ、内核部分に含有される薬物の物理化学的性質に適し、かつ放出制御層の成形工程において薬物の放出特性が変化しない形態であれば特に制限はない。

一方、内核部分とは別に、フマル酸を粉碎して得たフマル酸粉碎末を主要な原料として、これに結合剤、賦形剤を加えて造粒したフマル酸顆粒を製造する。フマル酸の粉碎方法には公知の方法、例えば、ジェット粉碎、ハンマーミル粉碎、ピンミル粉碎、ボールミル粉碎等の乾式粉碎あるいは湿式粉碎等が挙げられ、特に限定はない。フマル酸粉碎末の粒度は放出制御のラグタイムに影響する。ラグタイムを長くするには粒径を細かく設定する必要があり、平均粒径は好ましくは $100\text{ }\mu\text{m}$ 以下、より好ましくは $50\text{ }\mu\text{m}$ 以下であることが望ましい。また、フマル酸顆粒の造粒は従来公知の方法により可能であり、例えば、高速攪拌造粒、流動層造粒、転動流動層造粒、スプレードライ法、押し出し造粒等が挙げられ、

特に限定はない。

次に、フマル酸顆粒に医療上許容される添加物を添加し、均一混合して配合顆粒とする。この配合顆粒と先に製造した内核部分を原料として、例えば、有核打錠機を用いて、内核を被覆しつつ圧縮成形して二重構造の成形体が得られる。

5 本発明の対象となる薬物には特に制限はなく、例えば、ニフェジピン、塩酸プロプラノロール、ニコランジル、塩酸メトクロラミド、塩酸プロカテロール等、一度の服用で複数回薬物を放出することによる利点が考えられる薬物が挙げられる。

上記においては、錠剤の場合を例に挙げて本発明の複数回放出型製剤の製造方法について説明したが、本発明の放出制御製剤の対象となる剤形は錠剤に限定されず、固体剤であればすべて適用することができる。

実施例

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳述するが、本発明の範囲が以下の実施例に限定されるものでないことは言うまでもない。

実施例 1：フマル酸顆粒の調製

以下の処方を用いて、フマル酸、リン酸水素カルシウム、トウモロコシデンプンよりなるフマル酸顆粒を製造した。

20

<u>原料</u>	<u>組成比 (%)</u>
フマル酸	91.05
無水リン酸水素カルシウム	6.67
トウモロコシデンプン	2.28

25

フマル酸は湿式粉碎装置マイクロイダーにより前処理し、水を添加したスラリーをスプレードライを行うことにより平均粒径 150～250 μm となるフマル酸顆粒を製した。

別にモデル原料として青色一号を選択し、以下の処方に従って内核錠を製した。

処方は次の通りとし、トウモロコシデンプンを10%濃度の澱粉糊としてステアリン酸カルシウムを除く、他の原料に加え品川万能混合攪拌機にて混合練合を行い、スピードミルにて整粒し乾燥の後ステアリン酸カルシウムを配合した上でφ4mm隅角錠として打錠した。

5

<u>原料名</u>	<u>処方 (mg/錠)</u>
青色1号	1. 2
マンニトール	3 5
クロスカルメロースナトリウム	2. 6 5
トウモロコシデンプン	0. 8 5
<u>ステアリン酸カルシウム</u>	<u>0. 3</u>
小計	4 0

一錠あたりフマル酸顆粒376mg、ステアリン酸20mg、ステアリン酸カルシウム4mgを混合し配合末として、有核錠剤打錠機（菊水製作所製）を用い、青色1号を含有する内核錠が錠剤の中心に位置するよう、配合末にて形成される外層を調整してφ8.5mmの錠剤に加圧成形し、放出制御錠剤を得た。

実施例1では放出制御基剤にフマル酸を用いた場合の放出制御錠剤の製造法の一例を示した。本実施例で得られた錠剤を直径方向に割ることによって内核錠が図1の形状を示していることを確認した。

実施例2

内核錠の主薬をニコランジルとして以下の処方により直径5mmの円形錠剤を製した。

<u>原料</u>	<u>処方 (mg / 錠)</u>
ニコランジル	5. 0
マンニトール	37. 2
ステアリン酸	4. 0
クロスカルメロースナトリウム	2. 4
トウモロコシデンプン	1. 1
ステアリン酸カルシウム	0. 3

実施例 1 に示した通りに製したフマル酸顆粒を 1 錠あたり 470 mg 用い、これに滑沢剤としてステアリン酸 25 mg およびステアリン酸カルシウム 5 mg を加えて配合末とし、ニコランジル含有内核錠とこの配合末を実施例 1 の放出制御錠打錠法と同様の打錠機を用い、加圧成形することにより ϕ 9.5 mm の放出制御錠剤を得た。

実施例 2 によって製した上記錠剤を日本薬局方溶出試験第 1 法で試験液を 37 °C の水 500 mL の条件の溶出試験に供し、経時的にサンプリングした溶出液中のニコランジルを HPLC により定量し、図 6 に示すような結果を得たことにより、一定の薬物放出抑制時間（ラグタイム）をおいて急激な放出を起こす機能を実現していることを確認した。なお、図 6 における○、△、□の記号は、同一ロットの異なる 3 つの錠剤についての溶出試験結果を示す

20

実施例 3

実施例 2 では滑沢剤としてステアリン酸を用い、放出制御層を形成する構成成分中ステアリン酸は 5 % であったが、この含有比を 0 %、5 %、10 %、15 % と変化させて配合末を調整し、実施例 2 と同様に錠剤を成形して 4 種の放出制御錠剤を得た。

実施例 2 において滑沢剤として外層の処方に添加したステアリン酸の含有比を変化させた実施例 3 では各含有比の外層を用いて製した錠剤のラグタイムは図 7 の様になり、ステアリン酸の含有は放出制御にほとんど影響を及ぼさず、かつステアリン酸を配合しない処方が十分長いラグタイムを保持することが可能である

ことを確認した。従って、本放出制御の基本的な機構はワックスによってもたらされるものではなく、放出制御基剤によってもたらされることが確認された。なお、図7においては、実施例2と同様に経時的に溶出したニコランジルの定量を行い、溶出が5%以下である時間をラグタイムとした。

5

実施例4

放出制御の対象薬物に塩酸プロプラノロールを選択し、以下の処方で直径5mmの円形に成形し内核錠を製した。

10

原料	処方 (mg/錠)
塩酸プロプラノロール	10.0
乳糖	30.15
結晶セルロース	8.0
15 トウモロコシデンプン	1.6
ステアリン酸Mg	0.25
計	50.0

実施例1に示した通りに製したフマル酸顆粒を1錠あたり470mg用い、これに滑沢剤としてステアリン酸25mgおよびステアリン酸カルシウム5mgを加えて配合末とし、プロプラノロール含有内核錠とこの配合末を実施例1の放出制御錠打錠法と同様の打錠機を用い、加圧成形することによりφ9.5mmの放出制御錠剤を得た。

実施例4では放出制御の対象薬物をプロプラノロールとして放出制御錠剤を製した。この錠剤の溶出性も実施例2と同様の条件で確認し、一定のラグタイムをもって放出を開始することを検証した(図8)。なお、図8における○、◇、□の記号は、同一ロットの異なる3つの錠剤についての溶出試験結果を示す。

実施例 5

実施例 1 に記載したとおりに製したフマル酸顆粒 300 mg をまず、中央に直径 4 mm の突起のある外径 8.5 mm 隅角円形型を用いて凹型に軽度に成形し、次に中心の凹部に放出制御対象薬物として選択したニコランジルと分散剤である結晶セルロースを 1 : 3 の割合で混合した粉末を 20 mg 充填し、この上にフマル酸顆粒 100 mg を積層した後加圧成形して直径 8.5 mm 円形錠を製した。

実施例 5 ではこのような方法を探ることによって、内核に錠剤を用いずに本発明を実施可能であることを示した。これにより、内核部には剤形に限定されない放出制御対象薬物を設定することが可能なことが示された。

10

実施例 6

実施例 1 に示した通りに製したフマル酸顆粒を 1 錠当たり 470 mg 用い、これに滑沢剤としてステアリン酸 25 mg 及びステアリン酸カルシウム 5 mg をえたもの、あるいは実施例 1 に示した通りに製したフマル酸顆粒を 1 錠当たり 5 15 17 mg 用い、これに滑沢剤としてステアリン酸 27.5 mg 及びステアリン酸カルシウム 5.5 mg をえたものを配合末として、内核錠には実施例 2 に示したニコランジル錠を用い、各種打錠圧で打錠することにより、溶出試験 (in vitro) における平均ラグタイムがそれぞれ 140、250、365 分である錠剤を製した。

ビーグル犬に実施例 6 に示したニコランジル含有製剤を投与し、1 時間毎に採血を行い、薬物が血中に初めて現れる直前までの時間を吸収 (in vitro) のラグタイムとして算出し、各種放出ラグタイムとの相関を検討したところ、正の良好な関係が得られ、生体内においてもラグタイムをもって放出されたことが確認された。4 頭のイヌを用いた際の代表的な血中濃度曲線を図 9 に、各種放出ラグタイムと吸収ラグタイムの関係を図 10 に示した。

この結果により任意のラグタイムを調整し、かつラグタイムが消化管内環境の影響を受けにくい製剤が調製されたことを示した。

産業上の利用の可能性

以上のように、本発明により、患者の薬剤服用回数を低減し、低コンプライアンスを改善することが可能となり、これまでに耐性発現の惹起の懸念から徐放性製剤の適用が困難とされてきた薬剤の服用回数を低減することが可能となる。また、1回目の薬物放出により、2回目に放出される薬物の効果を高めるような事前処理を行うことも1度の服用で可能となる。

また、本発明の放出制御製剤においては放出制御低分子基剤と結合剤の配合比、放出制御層の量、錠剤形状、また錠剤の場合には成形圧を適当に調節することにより任意の放出ラグタイムを設定することが可能である。

請求の範囲

1. 放出制御の対象となる 1 種または 2 種以上の薬物を含む内核部分、フマル酸、DL-トリプトファン、L-チロシンの中より選ばれる 1 種または 2 種以上の基剤に医薬品製造上許容される添加剤を加えることにより製造された、放出制御の対象となる薬物を実質的に含有しない被覆層である放出制御層、および放出制御の対象となる 1 種または 2 種以上の薬物を含有する薬物放出層を構成要素とする放出制御製剤であって、下記の条件を満足することを特徴とする放出制御製剤。
 - 10 (1) 内核部分は放出制御製剤の最内部に位置する。
 - (2) 放出制御製剤は少なくとも内核部分を被覆する 1 層の放出制御層を有し、さらに 1 層以上の放出制御層および／または 1 層以上の薬物放出層を有していてもよい。
 - (3) 放出制御製剤が放出制御層および薬物放出層を含む場合、これらは交互に被覆された構成である。
 - (4) 最外層は放出制御層または薬物放出層のいずれであってもよい。
 - (5) 最外層が薬物放出層である場合、すぐその下の放出制御層の表面のすべてを被覆してあるいはその一部を被覆してもよい。
 - (6) 放出制御製剤の内核部分および薬物放出層に含まれる薬物の種類は各々独立的に選択される。
 - (7) 内核部分および各薬物放出層は、含有されている薬物が即時放出されるように調製されても徐放性を有するように調製されてもよい。
 - (8) 放出制御製剤の内核部分および薬物放出層に 2 種以上の薬物が含まれる場合、当該内核部分および单一の薬物放出層は 1 種の薬物のみを含む複数の層から構成されていてもよい。
2. 剤形が固形剤である請求項 1 記載の放出制御製剤。
3. 剤形が錠剤である請求項 2 記載の放出制御製剤。
4. 即時放出部分を含む請求項 1 記載の放出制御製剤。
5. 内核部分が即時放出部分である請求項 4 記載の放出制御製剤。

6. 即時放出部分の薬剤と放出制御の対象となる薬物が異なる請求項4または請求項5に記載の放出制御製剤。
7. 放出制御の対象となる薬物がニコランジルである請求項1記載の放出制御製剤。
- 5 8. 基剤がフマル酸である請求項1ないし7のいずれか1項記載の放出制御製剤。
9. 基剤がDL-トリプトファンおよび／またはL-チロシンである請求項1ないし7のいずれか1項記載の放出制御製剤。
10. 下記A～Eの工程、
 - 10 A. 放出制御の対象となる1種または2種以上の薬物を含む内核部分を成形し、これに、フマル酸、DL-トリプトファン、L-チロシンの中より選ばれる1種または2種以上の基剤に医薬品製造上許容される添加剤を含み、放出制御の対象となる薬物を実質的に含有しない成分を被覆させることにより放出制御層を形成し、二重構造の成形体を得る工程、
 - 15 B. 上記A工程で得られた二重構造の成形体に放出制御の対象となる1種または2種以上の薬物を含有する成分を被覆させるかあるいは積層させることにより薬物放出層を形成させる工程、
 - 20 C. 上記B工程で得られた成形体にフマル酸、DL-トリプトファン、L-チロシンの中より選ばれる1種または2種以上の基剤に医薬品製造上許容される添加剤を含み、放出制御の対象となる薬物を実質的に含有しない成分を被覆させることにより放出制御層を形成させる工程、
 - D. 上記C工程で得られた成形体に放出制御の対象となる1種または2種以上の薬物を含有する成分を被覆させるかあるいは積層させることにより薬物放出層を形成させる工程、
 - 25 E. 上記C工程の放出制御層を形成させる工程および上記D工程の薬物放出層を形成させる工程を少なくとも1回以上繰り返して目的とする放出制御製剤を得る工程、
のうち少なくともA工程を含み、B工程、B工程およびC工程、B工程～D工程、またはB工程～E工程をさらに含む放出制御製剤の製造方法であって、得られた

放出制御製剤が下記の条件を満足することを特徴とする放出制御製剤の製造方法。

- (1) 内核部分は放出制御製剤の最内部に位置する。
 - (2) 放出制御製剤は少なくとも内核部分を被覆する1層の放出制御層を有し、さらに1層以上の放出制御層および／または1層以上の薬物放出層を有していて
5 もよい。
 - (3) 放出制御製剤が放出制御層および薬物放出層を含む場合、これらは交互に被覆された構成である。
 - (4) 最外層は放出制御層または薬物放出層のいずれであってもよい。
 - (5) 最外層が薬物放出層である場合、すぐその下の放出制御層の表面のすべて
10 を被覆してあるいはその一部を被覆してもよい。
 - (6) 放出制御製剤の内核部分および薬物放出層に含まれる薬物の種類は各々独立的に選択される。
 - (7) 内核部分および各薬物放出層は、含有されている薬物が即時放出されるよう調製されても徐放性を有するように調製されてもよい。
 - 15 (8) 放出制御製剤の内核部分および薬物放出層に2種以上の薬物が含まれる場合、当該内核部分および单一の薬物放出層は1種の薬物のみを含む複数の層から構成されてもよい。
11. 各放出制御層および各薬物放出層を打錠機またはコーティング機を用いて形成する請求項10記載の製造方法。
- 20 12. 固形剤の製造に使用する請求項10記載の製造方法。
13. 錠剤の製造に使用する請求項11記載の製造方法。
14. 即時放出部分を含む製剤の製造に使用する請求項10記載の製造方法。
15. 内核部分が即時放出部分である製剤の製造に使用する請求項14記載の
25 製造方法。
16. 即時放出部分の薬剤と放出制御の対象となる薬物が異なる製剤の製造に
使用する請求項14または15記載の製造方法。
17. 放出制御の対象となる薬物がニコランジルである製剤の製造に使用する
請求項10記載の製造方法。
18. 基剤がフマル酸である製剤の製造に使用する請求項10ないし17のい

ずれか 1 項記載の製造方法。

19. 基剤がD L -トリプトファンおよび／またはL -チロシンである製剤の
製造に使用する請求項 10ないし 17 のいずれか 1 項記載の製造方法。

図 1

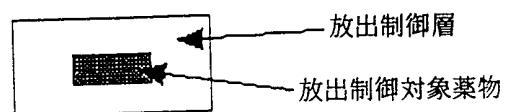


図 2

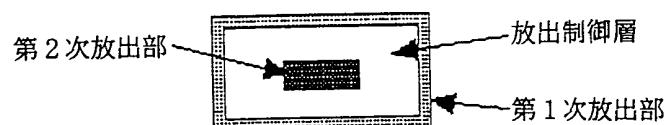


図 3

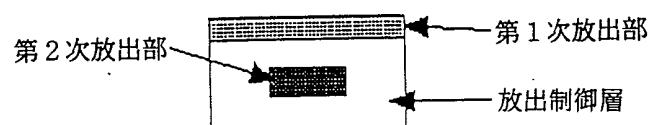


図 4

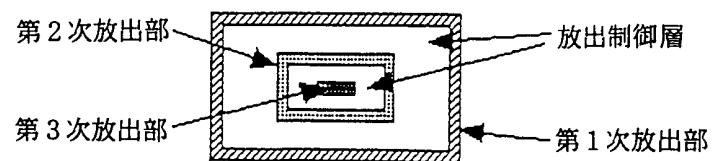


図 5

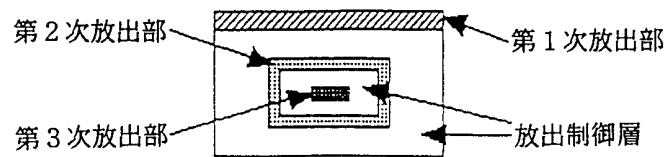


図 6

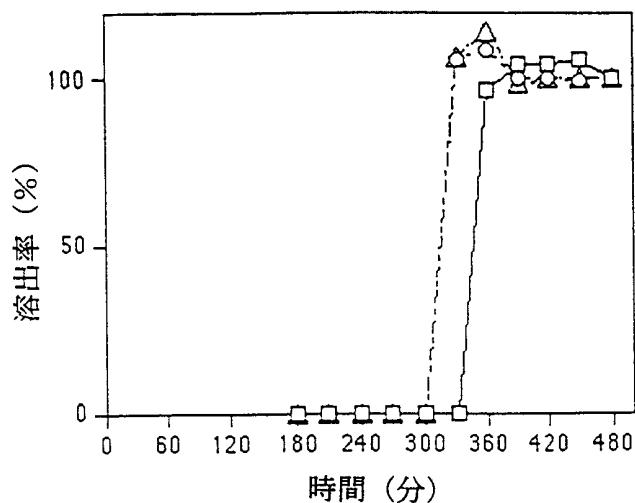


図 7

ステアリン酸と放出ラグタイムの関係

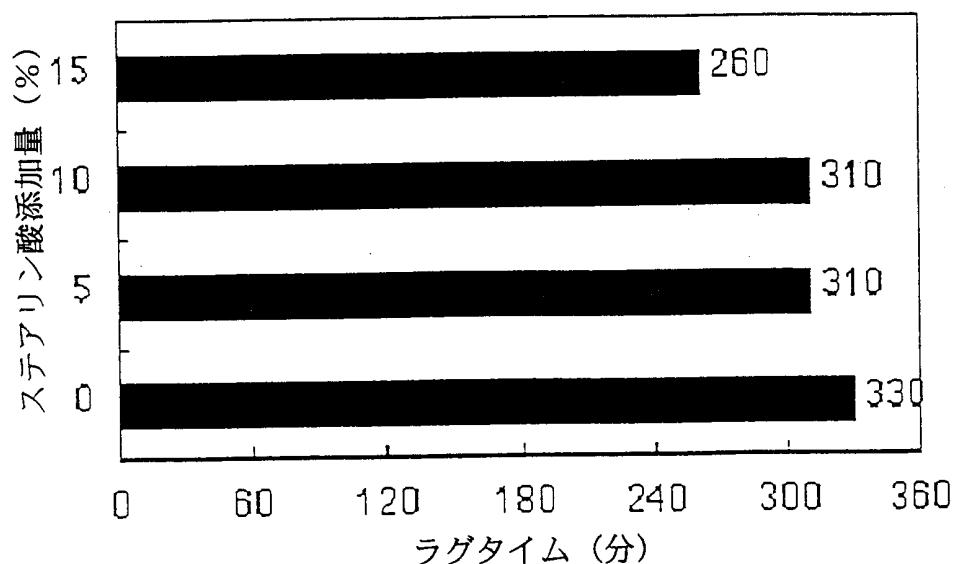


図 8

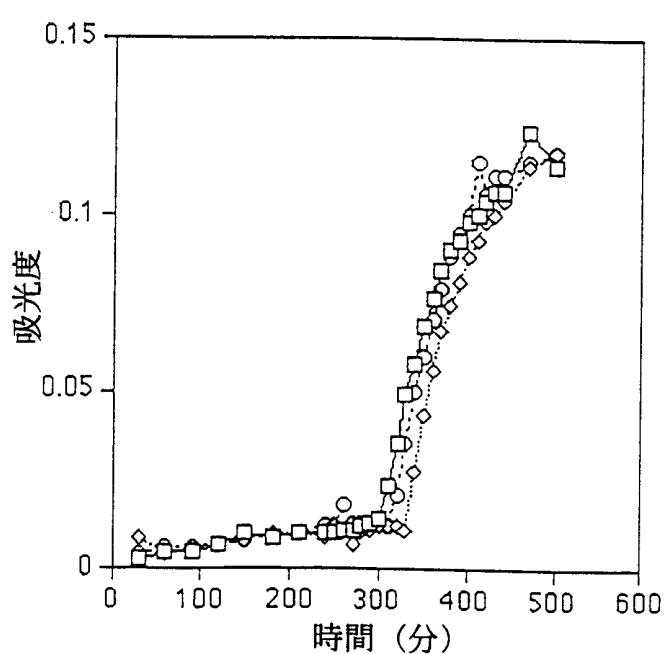


図 9

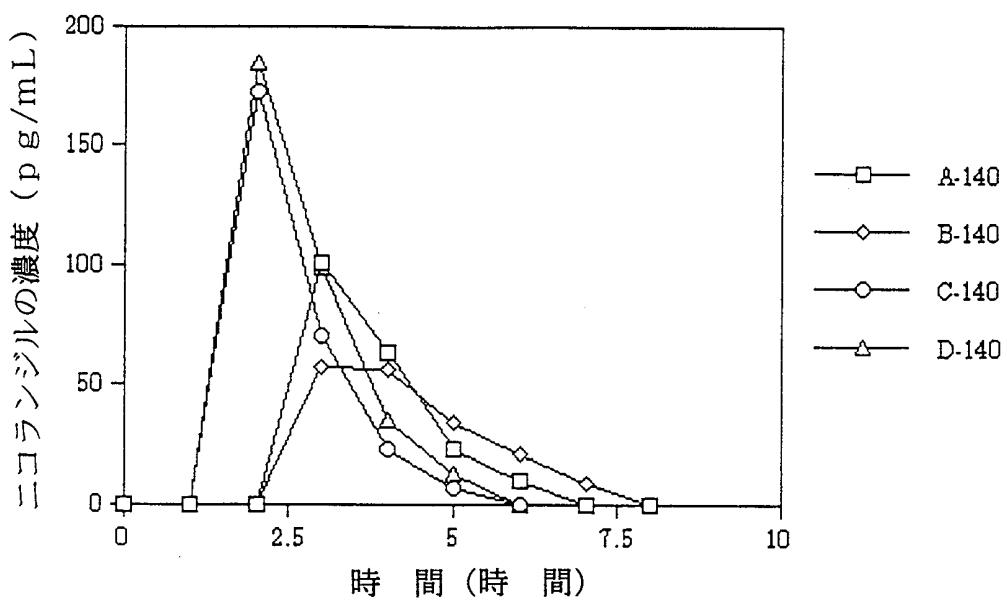
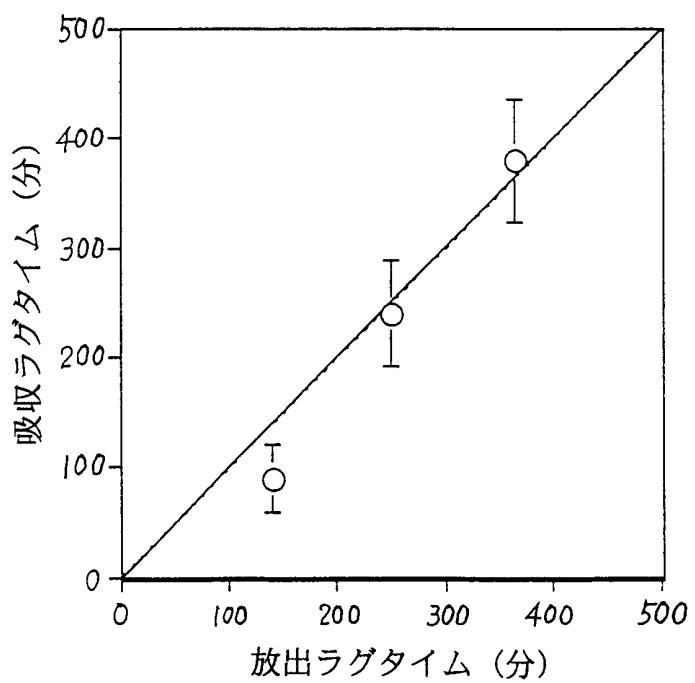


図 10



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl⁶ A61K9/28, A61K9/16, A61K31/455, A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 Int.Cl⁶ A61K9/28, A61K9/16, A61K31/455, A61K47/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
 CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 8-99906, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 April, 1996 (16. 04. 96), Particularly Claims ; page 3, left column, lines 10 to 18, right column, lines 15 to 34 ; Examples (Family: none)	1-19
X	JP, 64-30, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 5 January, 1989 (05. 01. 89), Particularly Claims ; page 3, lower left column, lines 6 to 15 ; page 4, upper right column, line 1 to lower left column, line 4 ; Examples 2, 5, 6, 7 & EP, 284039, A2 & US, 5057317, A	1-19
X	JP, 62-149630, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.). 3 July, 1987 (03. 07. 87), Particularly Claims ; page 3, upper left column, lines 1 to 10, lower left column line 3 to lower right column, line 1 ; Examples & EP, 185347, A1 & US, 5188840, A	1-19

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.	<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 30 July, 1999 (30. 07. 99)	Date of mailing of the international search report 10 August, 1999 (10. 08. 99)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/02499

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 9-221416, A (Jagotec AG.), 26 August, 1997 (26. 08. 97), Particularly Claims & EP, 788790, A2	1-19

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	<p>欄第1～10行, 左下欄第3行～右下欄第1行及び実施例 & EP, 185347, A1 & US, 5188840, A</p> <p>JP, 9-221416, A (ヤゴテック アクチエンゲゼルシャフト), 26. 8月. 1997 (26. 08. 97), 特に特許請求の範囲 & EP, 788790, A2</p>	1-19